



TITLE:

CCL2 as a potential therapeutic target for clear cell renal cell carcinoma(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Arakaki, Ryuichiro

CITATION:

Arakaki, Ryuichiro. CCL2 as a potential therapeutic target for clear cell renal cell carcinoma. 京都大学, 2017, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20265>

RIGHT:

Final publication is available at
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.886/full>

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	新垣 隆一郎
論文題目	CCL2 as a potential therapeutic target for clear cell renal cell carcinoma （CCL2 は淡明型腎細胞癌に対する治療ターゲットとなりうる）		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>【背景】淡明型腎細胞癌（clear cell renal cell carcinoma: ccRCC）は腎細胞癌の約 85%を占め、その約 60%で VHL 遺伝子の不活化を認めており、VHL-HIF 経路をターゲットとした分子標的薬が臨床応用されている。分子標的薬は従来の免疫療法の治療成績を上回るが、効果は一時的で治療抵抗性の問題がある。これまでに VHL-HIF 経路とは独立した VHL-atypical PKC-JunB 経路が腫瘍浸潤や血管新生に関与し、その下流エフェクターの一つとして CCL2 (chemokine (C-C motif) ligand 2)を同定し報告した。CCL2 は ccRCC 以外の腫瘍において炎症細胞遊走や血管新生への関与が示唆されているが、ccRCC 腫瘍進展における関与は示されていない。</p> <p>【目的】本研究の目的は、CCL2 の ccRCC 腫瘍進展への関与を検討し、新規治療標的となる可能性を明らかにすることである。</p> <p>【方法】ccRCC 臨床検体における CCL2 発現およびマクロファージ（MΦ）浸潤について免疫染色で検討した。ccRCC 細胞株における CCL2 発現を確認し、CCL2 を強制発現および発現抑制させた細胞株を作製して CCL2 機能解析を行った。また、マウスの MΦ浸潤を抑制することで、CCL2 発現による MΦ浸潤と ccRCC 腫瘍進展の関連について検討した。薬剤治療実験として ccRCC 細胞株 xenograft および患者癌組織由来（primary RCC tumor）xenograft に対して CCL2 中和抗体および bevacizumab を投与し、その抗腫瘍効果の評価および免疫染色による検討を行った。</p> <p>【結果】ccRCC 臨床検体において、CCL2 発現が高いほど臨床病期や悪性度が高く、全生存率が有意に低かった。CCL2 発現と腫瘍内 MΦ浸潤との間に相関を認めた。ccRCC 細胞株では VHL wild type に比べ、VHL null type で CCL2 発現が亢進していた。CCL2 発現抑制および強制発現細胞株ではともに in vitro での細胞増殖に変化を認めなかったが、in vivo では CCL2 発現と腫瘍増生、血管新生および MΦ浸潤との間に正の相関を認めた。CCL2 強制発現および発現抑制細胞株で作製した xenograft に対してクロドロン酸リポソームを投与してマウス由来の MΦ浸潤を抑制したところ、CCL2 強制発現細胞株 xenograft では腫瘍増殖および血管新生が抑制され、CCL2 発現抑制細胞株 xenograft では腫瘍増殖および血管新生に変化を認めなかった。786-O 細胞株 xenograft および primary xenograft に対して CCL2 中和抗体および bevacizumab を投与したところ、bevacizumab 投与群と同様、CCL2 中和抗体による抗腫瘍効果を認めた。さらに、primary xenograft において、bevacizumab 単剤と比較して、bevacizumab と CCL2 中和抗体の併用でより強い抗腫瘍効果を認めた。薬剤治療後の腫瘍組織の免疫染色では、CCL2 中和抗体投与群で血管新生および MΦ浸潤が抑制されていた。</p> <p>【結論】CCL2 は ccRCC 腫瘍組織において血管新生や MΦ誘導により腫瘍進展に関与しており、ccRCC に対する新規治療標的となる可能性が示唆された。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>淡明型腎細胞癌（clear cell renal cell carcinoma: ccRCC）の約 60%で VHL 遺伝子不活化が認められるため、進行癌では VHL-HIF 経路を標的とした分子標的薬が使用されているが治療抵抗性を示す症例がある。もう一つの VHL 経路である VHL-atypical PKC-JunB 経路の下流エフェクターである CCL2 は ccRCC 以外の腫瘍において炎症細胞遊走や血管新生への関与が報告されているが、ccRCC 進展への関与については明らかにされていない。本研究では ccRCC 進展に対する CCL2 の寄与を明らかにすることを目的とした。</p> <p>まず ccRCC 臨床検体で CCL2 発現を免疫染色で検討した。CCL2 高発現症例では臨床病期や悪性度が高い傾向にあり全生存率が有意に低かった。ccRCC 細胞株では VHL null type で CCL2 発現が亢進していた。CCL2 発現抑制および強制発現細胞株ではともに in vitro では細胞増殖に変化を認めなかったが、in vivo では CCL2 発現と腫瘍増生、 マクロファージ（MΦ）浸潤および血管新生に正の相関を認めた。CCL2 強制発現細胞株 xenograft にクロドロン酸リポソームを投与して MΦ浸潤を抑制したところ、腫瘍増殖および血管新生が抑制された。患者癌組織由来 xenograft に対して CCL2 中和抗体および bevacizumab を投与したところ抗腫瘍効果を認め、bevacizumab と CCL2 中和抗体の併用でより強い抗腫瘍効果を認めた。薬剤治療後の腫瘍組織免疫染色では CCL2 中和抗体投与群で血管新生および MΦ浸潤が抑制されていた。以上により、VHL-atypical PKC-JunB 経路が CCL2 を介して腫瘍組織への血管新生および MΦ浸潤を促進することで進展に寄与している可能性が示された。</p> <p>以上の研究は ccRCC 進展機序の解明に貢献し、CCL2 が新規治療標的となる可能性がある。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 3 月 1 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			